VERÄNDERUNGEN DER MAGENSCHLEIMHAUT DES KANINCHEN NACH EXPERIMENTELLER GALLE - DEVIATION: EIN MORPHOMETRISCHER BEITRAG ZUM PROBLEM DER REFLUXGASTROPATHIE

Disbui. Düsseldorf
1983

vorgelegt von

Ansgar Röhrborn

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543926_0079

Aus dem Pathologischen Institut der

Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. W. Hort

VERÄNDERUNGEN DER MAGENSCHLEIMHAUT DES KANINCHEN NACH EXPERIMENTELLER GALLE - DEVIATION: EIN MORPHOMETRISCHER BEITRAG ZUM PROBLEM DER REFLUXGASTROPATHIE

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ansgar Röhrborn

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der

Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Hopf

Referent
gez.: Prof. Dr. Borchard

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Teschke

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Material und Methodik	5
III.	Ergebnisse	10
IV.	Diskussion	30
V.	Zusammenfassung	43
	Literaturverzeichnis	45
	Danksagung	
	Lebenslauf	

VERÄNDERUNGEN DER MAGENSCHLEIMHAUT DES KANINCHEN NACH EXPERIMENTELLER GALLE-DEVIATION: EIN MORPHOMETRISCHER BEITRAG ZUM PROBLEM DER REFLUXGASTROPATHIE

I. EINLEITUNG

Die Veränderungen der Magenschleimhaut wurden etwa seit Beginn dieses Jahrhunderts systematisch untersucht. Als schädigende Reize sah man vor allen Dingen chemische Einflüsse, mechanische Schleimhautalterationen, vasculäre Störungen und sogenannte neuronale Dysregulationen an (Hauser 1928, Konjetzny 1928). Von den Sekreten des Magen-Darm-Traktes wurde vor allem die schädigende Wirkung der Salzsäure in den Vordergrund gerückt (Büchner 1927, Konjetzny 1928). Rezidivierte Entzündungen durch die oben genannten Faktoren sollten demnach eine chronische Gastritis zur Folge haben.

Zwar wurde schon um die Jahrhundertwende eine Schleimhautatrophie des Magencorpus nach experimenteller Gastroenterostomie beim Hund beschrieben (Harvey 1906), jedoch interpretierte man sie als einen Anpassungsvorgang, bei dem sich der Magen ein neues Antrum im Bereich des Stomas bildet.

Magnus (1946), aber auch schon Konjetzny (1928) hob in diesem Zusammenhang die bevorzugte Lokalisation der Gastritis im präpylorischen Anteil des Magens hervor. In den 50er Jahren wurden außerdem Beobachtungen veröffentlicht, die die Entwicklung einer Schleimhautatrophie bei Einwirkung von Dünndarminhalt auf die Magenmucosa behandelten. Lees und Granjean (1958) beobachteten nach Gastroenterostomieoperationen nur bei einem von 41 Patienten eine normale Mucosa. Ausführlich beschrieb Palmer die entzündlichen und andere Früh- bzw. Spätveränderungen

der Magenschleimhaut nach Gastroenterostomie (1954). Die beobachtete Schleimhautatrophie und foveoläre Hyperplasie wurden zum Teil jedoch als erwünschter Effekt der Ulcuschirurgie im Sinne der Säurereduktion angesehen (Becker 1969, Lees und Granjean 1958). In der Folgezeit wurden besonders am Hund weiterführende experimentelle Ergebnisse gewonnen (Brodie und Delaney 1973, Cheng und Mitarb. 1969, Delaney und Mitarb. 1972, 1975, Lawson 1964, Sander und Mitarb. 1964). Auch beim Menschen konnte vor allem nach Einführung der gezielten Biopsieentnahme aus dem Magen ein morphologisches Korrelat zu den endoskopisch beobachteten Veränderungen gefunden werden (Berardi und Mitarb. 1976, Borchard und Mitarb. 1980, 1981, Mitschke 1979, du Plessis 1962, Ritchie 1980, Schumpelick und Mitarb. 1979). Dabei konnte die pathogenetische Bedeutung eines duodenogastralen Refluxes zunehmend belegt werden. Durch diese Entwicklung erhielt die Diskussion des Gastritisproblems zwar erhebliche Impulse, man stellte aber fest, daß zwischen klinischen, röntgenologischen, makroskopisch-endoskopischen einerseits und den bioptisch-histologischen Befunden andererseits nur geringe Beziehungen bestanden (Berardi und Mitarb. 1976, Gear und Mitarb. 1971, Lambert 1972, du Plessis und Lawson 1974). Unter den diagnostischen Kriterien wurde vorwiegend die histologische Gastritisdiagnose als verläßlich angesehen. Dabei fand unter vielen Einteilungsversuchen (Demling und Mitarb. 1968, Elster 1970, Konjetzny 1928, Lambert 1972, Palmer 1954, Vilardell 1974, Whitehead und Mitarb. 1972) das einfache Schema "oberflächliche Gastritis", "atrophische Gastritis", "Magenschleimhautatrophie"

mit einigen Modifikationen auch für die Anastomose und den Magenstumpf eine weite Verbreitung.

Ursächlich konnte der Einfluß des Dünndarminhaltes und dabei vor allen Dingen auch der Gallensäuren auf die Magenschleimhaut belegt werden. So wurden unter Galleeinwirkung folgende Veränderungen nachgewiesen: Morphologisch erkennbare Zellnekrosen (Grant und Mitarb. 1951), Rückdiffusion von H^+-Ionen in die Schleimhaut (Black und Mitarb. 1971, Demling und Mitarb. 1980, Ritchie 1973), eine Absorption von Gallensalzen durch die Schleimhaut (Davenport 1967) sowie eine Zerstörung des oberflächlichen Schleimfilms (Ross und Mitarb. 1981).

Bei endoskopisch nachgewiesenem Gallereflux findet man bioptisch vor allem in frühen Stadien einen spezifischen Typ der Schleimhautschädigung, der in einer foveolären Hyperplasie ohne wesentliches entzündliches Infiltrat besteht (Borchard und Mitarb. 1980,1981, Elster 1970, Menguy und Max 1970, Mitschke 1979). Lawson, der die refluxspezifischen Veränderungen am Hundemagen untersucht hat, bezeichnete diese Schleimhautveränderungen als "chronic gastric mucosal reaction", zur Abgrenzung von einer gewöhnlichen Gastritis (1976, 1979). Auch quantitative Befunde wurden von Lawson am Hundemagen erhoben (1964); diese Experimente sind jedoch nur beschränkt verwertbar, da der Hundemagen oft polypös verbreiterte Leistenspitzen zeigt. Andere Autoren haben im Tierexperiment vorwiegend dem Problem der Atrophie Aufmerksamkeit gewidmet. Eine systematische Quantifizierung experimenteller Ergebnisse liegt bisher noch nicht vor.

Es sollte daher in der vorliegenden Arbeit versucht werden, an einem geeigneten Tiermodell quantitative Messungen zur Reflux-gastropathie durchzuführen, wobei auch frühe Stadien berücksichtigt werden sollten. Aus methodischen Gründen sollte zunächst die Auswirkung der Galle als eines isolierten Bestandteiles des Dünndarminhaltes auf die Magenschleimhaut überprüft werden.

Als Versuchstier wurde das Kaninchen gewählt, dessen Magen nach eigenen Voruntersuchungen am besten dafür geeignet war (vergl. auch v. Buddenbrock 1956, v. Dehn 1975).

II. MATERIAL UND METHODEN

A. Versuchstiere

Für die Durchführung der Versuche standen 42 Kaninchen der Rassen Hyla-Hybriden und weiße Neuseeländer zur Verfügung. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug bei den Kontrolltieren 2,58 kg, bei den Versuchstieren 2,72 kg. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,646$). Rasse und Gewicht hatten bei den nicht operierten Tieren keinen Einfluß auf die Magenmorphologie. Die Tiere wurden unter standardisierten Bedingungen in Einzelkäfigen gehalten und erhielten nach Belieben Leitungswasser und das Standardfutter der Fa. Höveler.

B. Operationsmethode

Die präoperative Nahrungskarenz betrug 24 h. Als Narkose diente eine 1.m. Gabe von 80 mg/kg Körpergewicht Ketamin und 4 mg/kg Körpergewicht Xylazin (Erhardt u. Mitarb. 1979). Dieses Narkotikum war anfänglichen Versuchen mit Äther und mit Propanidid überlegen.

Nach medianer Oberbauchlaparatomie wurde der Ductus choledochus zweifach angeschlungen und distal ligiert. Nach Incision wurde ein Katheter des Typs Vygon Magensonde 310.06 bis kurz vor die Hepaticusgabel eingeführt und durch Ligatur fixiert. Das andere Ende wurde in die Vorderwand des Magens im Bereich der Corpus-Fundus-Grenze eingeführt und durch eine

einfache Tabaksbeutelnaht gesichert.

Zur Kontrolle dienten 5 unveränderte Mägen und 2 Mägen, in die ein blind endender Katheter zum Vergleich mit einer alleinigen mechanischen Reizung eingelegt worden war. Bei 2 Tieren wurde der Gallengang ligiert, um die Überlebenszeit und Auswirkungen der Cholestase beim Kaninchen zu studieren. Postoperativ wurde zur Infektionsprophylaxe 2 mg/kg Körpergewicht Gentamycin i.m. injiziert. Die Tiere wurden in Abständen von 2 bis 3 Tagen gewogen. Nach der Operation verloren sie im Laufe von 14 Tagen zunächst etwa 500 g an Gewicht und nahmen nach dieser Periode wieder zu. Das Ausgangsgewicht wurde jedoch von keinem der Tiere wieder erreicht.

37 Tiere wurden operiert. In den ersten beiden postoperativen Tagen verstarben 4 Tiere, was einer Letalität von 10,8% entspricht. Insgesamt verstarben 19 Tiere, entsprechend 51,4%. Unter den Todesursachen dominierten in der Frühphase eine Katheterdislokation mit folgender galliger Peritonitis und ein Platzbauch, da sich die Tiere das Fell aufnagten. Später spielten ascendierende Cholangitiden und ungeklärte gastrointestinale Infektionen die wesentliche Rolle. Die beiden Tiere, deren Gallengang ligiert worden war, verstarben innerhalb einer Woche, wie auch von Voruntersuchern bereits beschrieben (Krause 1884).

C. Entnahme und Aufbereitung der Mägen

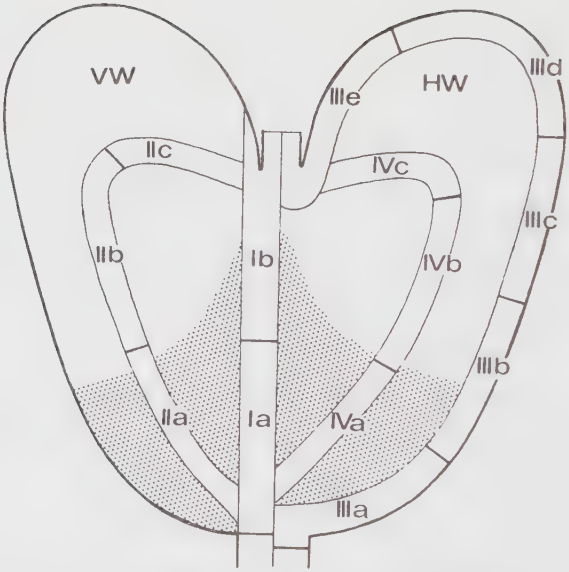
Nach 4-37 Tagen wurden insgesamt 18 Tiere getötet. Die präfinale Anästhesie erfolgte mit der eineinhalbfachen Dosis. Zur

initialen Fixierung der lumennahen Mucosa wurden noch in situ 20 ml Bouin'scher Lösung in den Magen istilliert. Nach Entnahme des Magens wurde der Inhalt durch eine ca. 2 cm lange Incision entfernt. In den leeren, mit einer Klemme verschlossenen Magen wurden dann 60 ml Bouin'scher Lösung injiziert, was etwa einer physiologischen Füllung des Magens entspricht. Nach 24stündiger Fixation im Fixiermittel wurde die Lösung in Alkohol ausgewaschen.

Die fixierten Mägen wurden entlang der großen und der kleinen Kurvatur aufgeschnitten. Um ein repräsentatives Bild der Mucosa in verschiedenen Abschnitten des Magens zu erhalten, wurde je ein langer Streifen der großen und der kleinen Kurvatur sowie ein dazwischen liegendes Areal der Vorder- und Hinterwand entnommen (vergl. Abb. 1). Diese wurden in 5,2,3 und 3 Teilstücke zerlegt und durch Tusche im aboralen Teil markiert. So standen von jedem Magen 13 Präparate zur Verfügung. Die Katheterein-mündungsstelle wurde gesondert untersucht. Routinemäßig wurden die ca. 6 µm dicken Schnittpräparate mit Hämatoxylin-Eosin und Alcianblau-PAS, zusätzlich zum Teil mit Resorcin in Kombination mit Fuchsin (E.v.G.), sowie nach Ladewig und nach Zimmermann gefärbt.

D. Histomorphologische Auswertung der Befunde

In jedem Präparat wurden in gleichmäßigen Abständen an 9 verschiedenen Stellen mit einem Okularmikrometer der Firma Zeiss bei 125facher Vergrößerung Messungen vorgenommen. Schrägschnitte wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Zunächst wurde



Schema zur Gewebsentnahme aus dem fixierten Kaninchenmagen

Abb. 1

die Dicke der Gesamtschleimhaut und die absolute Länge der Leistenspitzen gemessen. Daraus ließ sich die relative Länge der Grübchen im Verhältnis zur Gesamtmucosa errechnen. Für jeden Magen lagen damit 117 Einzelmessungen vor. Danach wurden Corpus- und Antrumschleimhaut jeweils getrennt ausgewertet.

Die Mittelwerte der Gesamtmucosadicken wurden sowohl für den oralen und aboralen Anteil von Corpus- und Antrumschleimhaut als auch für die Vorder- und Hinterwand des Corpusbereichs getrennt errechnet und mit den Durchschnittswerten dieses Areals verglichen.

Neben der Grübchenlänge wurde als weiterer Proliferationsindex die Zahl der Mitosen im Drüsenhalsbereich ermittelt. Pro Magen wurden bei 400facher Vergrößerung die Mitosen in 50 Gesichtsfeldern, 25 im Corpusbereich und 25 im Antrumbereich, gezählt. Bei gleichmäßiger Verteilung der Meßpunkte konnte aus der Anzahl der Messungen, in denen Antrum- bzw. Corpusschleimhaut angetroffen wurde, die relative Fläche dieser beiden Schleimhautanteile ermittelt werden. Schließlich wurde noch die Schleimbildung in den Oberflächenepithelien durch die Messung von jeweils 25 Schleimvacuolen in Antrum- und Corpuszellen, sowohl in der Tiefe der Grübchen, als auch an der Oberfläche, bestimmt. Daneben wurden außerdem qualitative Schleimhautveränderungen erfaßt.

Die statistische Überprüfung der Ergebnisse erfolgte durch den T-Test und den Wilcoxon-Test sowie durch Berechnung der Regression und Korrelation.

III. ERGEBNISSE

1. Normale Anatomie

Im Corpusbereich fanden sich zwischen proximaler und distaler Schleimhaut keine signifikanten Unterschiede. In etwa der Hälfte der Fälle war die Schleimhaut proximal, in der anderen Hälfte der Fälle distal höher aufgebaut. Im Antrumbereich herrschte an der Grenze zum Magencorpus eine sehr flache Mucosa mit kurzen Leistenspitzen (Tab. 1), die in 19 von 23 Fällen niedriger war als im präpylorischen Bereich. Der Unterschied betrug durchschnittlich 20% ($p < 0{,}005$). Signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und Versuchstieren bestanden nicht. Bei drei Versuchstieren und einem Kontrolltier war jedoch die corpusnahe Antrumschleimhaut höher als die pylorusnahe Mucosa.

2. Galledeviation

A. Makroskopie

Bei der Relaparatomie war der Katheter im Peritonealspalt durch das große Netz bedeckt. Adhäsionen und Verwachsungen wurden vorwiegend im Bereich des kleinen Netzes sowie auf der Serosaseite des Magens beobachtet. Die Gallenblase erschien oft auf das Doppelte des normalen Volumens vergrößert. Die Leber zeigte bei den Tieren mit länger andauernder Galledeviation eine geringe Verstärkung der Läppchenzeichnung. Alle Katheter der ausgewerteten Tiere erweisen sich als durchgängig. Vor der Fixation war eine ausreichende Beurteilung der Magenschleimhaut nicht möglich. Der pH-Wert des semiquantitativ untersuchten Magenin-

Versuchstier Nr.	K 1	K 2	K 3	K 4	K 5	M 1	M 2	V 1	V 2	V 3
Überlebenszeit (Tage)						10	14	1	2	3
Antrumschleimhautdicke (oral)	0,22	0,44	0,32	0,36	0,47	0,36	0,36	0,46	0,39	0,40
Antrumschleimhautdicke (aboral)	0,41	0,48	0,52	0,47	0,42	0,47	0,41	0,38	0,48	0,31

V 4	V 5	V 6	V 7	V 8	V 9	V 10	V 11	V 12	V 13	V 14	V 15	V 16	$\bar{x}$	s	p
4	7	7	8	9	10	10	11	12	15	16	35	37			
0,40	0,25	0,22	0,32	0,25	0,42	0,30	0,37	0,34	0,40	0,30	0,43	0,40	0,35	0,07	0,002
0,51	0,53	0,31	0,46	0,27	0,32	0.33	0,52	0.47	0,51	0,38	0,46	0.38	0,43	0,08	

Tab. 1

Vergleich der Mucosadicke im oralen und aboralen Teil des Antrumbereichs bei Kontrolltieren (K), scheinoperierten Tieren (M) und Versuchstieren (V) bei verschiedenen postoperativen Intervallen nach experimenteller Galledeviation

haltes lag bei den Versuchstieren wie bei den Kontrolltieren zwischen 0 und 2. Der Nahrungsbrei war bei den Versuchstieren nach Galledeviation jedoch grün, bei den Kontrolltieren erst nach Instillation von Bouin'scher Lösung gelblich-braun gefärbt. Nach der Fixation zeigten sich an der Kathetereinmündungsstelle in einem Umkreis von 3-4 mm polypöse Schleimhauthyperplasien. Die übrige Mucosa wies keine Auffälligkeiten auf. Insbesondere wurden keine Ulcera oder Erosionen entdeckt. Das Faltenrelief erschien regelrecht.

B. Histologie

1. quantitative Ergebnisse

Im Corpusbereich nahm die Gesamtschleimhautdicke nach Galledeviation um 24,2% ab ($p < 0,005$). Sie betrug bei den Kontrolltieren 0,66 mm, bei den Versuchstieren 0,50 mm (Tab. 2, Abb. 2,3). Dabei nahm die Länge der Leistenspitzen um durchschnittlich 15,4% von 0,13 mm bei den Kontrolltieren auf 0,15 mm bei den Versuchstieren zu (Tab. 2, Abb. 2,4). Obwohl die Werte bei einigen Versuchstieren geringer waren als bei den Kontrolltieren, waren die Unterschiede signifikant ($p < 0,05$). Der relative Anteil der Leistenspitzen an der Gesamtmucosadicke nahm dadurch deutlich zu. Er betrug bei den Kontrolltieren durchschnittlich 21,4%; bei den Versuchstieren war er mit 30,8% um ca. 50% größer ($p = 0,00$) (Tab. 2, Abb. 2 5).

Versuchstier Nr.	K 1	K 2	K 3	K 4	K 5	M 1	M 2	$\bar{x}$	s
Überlebenszeit (Tage)						10	14		
Corpusschleimhautdicke (mm)	0,70	0,67	0,80	0,58	0,67	0,63	0,59	0,66	0,08
Leistenspitzenlänge Corpus (mm)	0,10	0,16	0,14	0,14	0,15	0,15	0,10	0,13	0,02
rel. Leistenspitzenlänge Corpus	12,7	20,7	17,9	24,3	21,6	24,2	17,3	21,4	2,36

V 1	V 2	V 3	V 4	V5	V 6	V 7	V 8	V 9	V 10	V 11	V 12	V 13	V 14	V 15	V 16	$\bar{x}$	s	p
1	2	3	4	7	7	8	9	10	10	11	12	15	16	35	37			
0,58	0,49	0,54	0,49	0,45	0,49	0,54	0,47	0,45	0,42	0,53	0,63	0,46	0,47	0,56	0,53	0,50	0,05	0,001
0,16	0,16	0,13	0,14	0,13	0,15	0,17	0,14	0,14	0,15	0,16	0,18	0,16	0,23	0,20	0,17	0,15	0,02	0,039
30,2	32,8	24,6	29,5	29,3	30,4	31,2	29,0	32,0	34,3	30,6	29,4	35,0	27,1	35,8	31,3	30,8	2,86	0,000

Tab. 2

Schleimhautdicke, Leistenspitzenlänge und relative Leistenspitzenlänge im Corpusbereich bei Kontrolltieren (K), scheinoperierten Tieren (M) und Versuchstieren (V) bei verschiedenen postoperativen Intervallen nach experimenteller Galledeviation

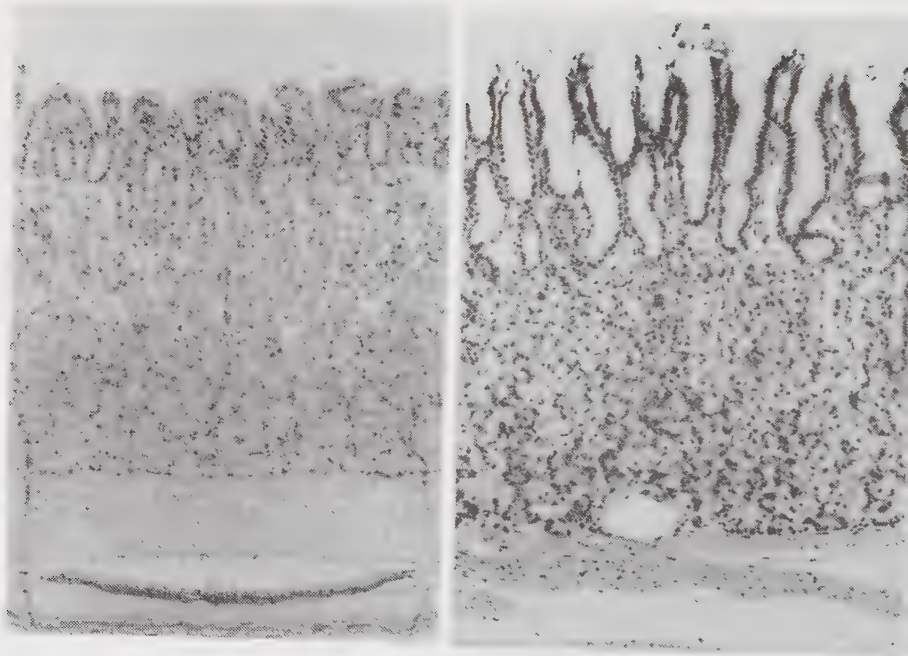
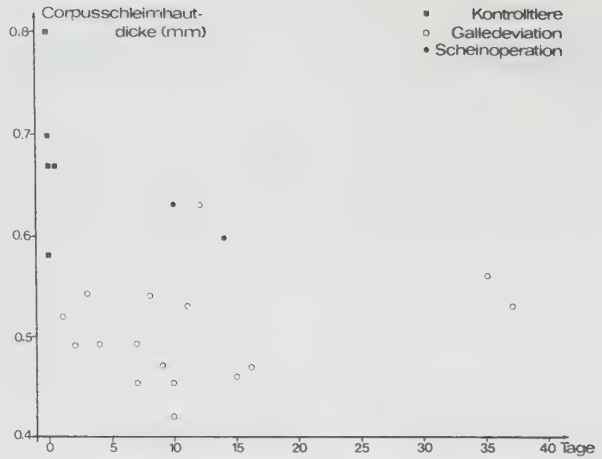


Abb. 2

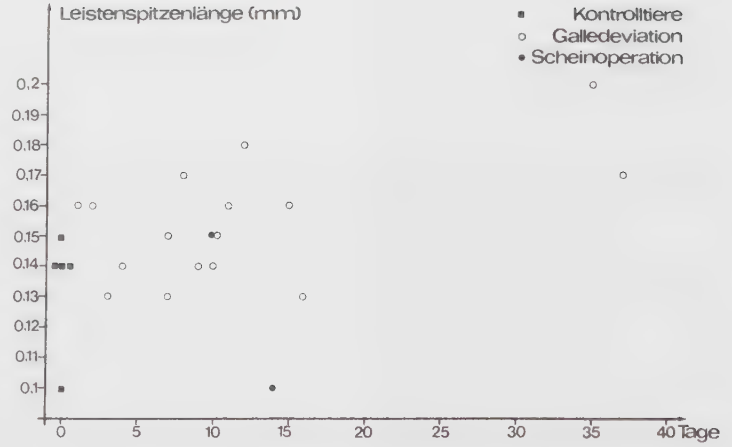
Corpusschleimhaut des Kaninchenmagens. Links beim Kontrolltier, rechts nach 14tägiger Galleeinwirkung.

Die absolute und relative Zunahme der Leistenspitzenlänge zeigte eine signifikante Korrelation mit der Dauer der Einwirkung ($p<0,005$ und $p<0,0005$). Bei der Korrelation zwischen der Gesamtmucosabreite und der Länge der Versuchsdauer wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt ($p=0,059$). Für die ersten 14 Werte läßt sich jedoch auch hier eine signifikante Korrelation nachweisen



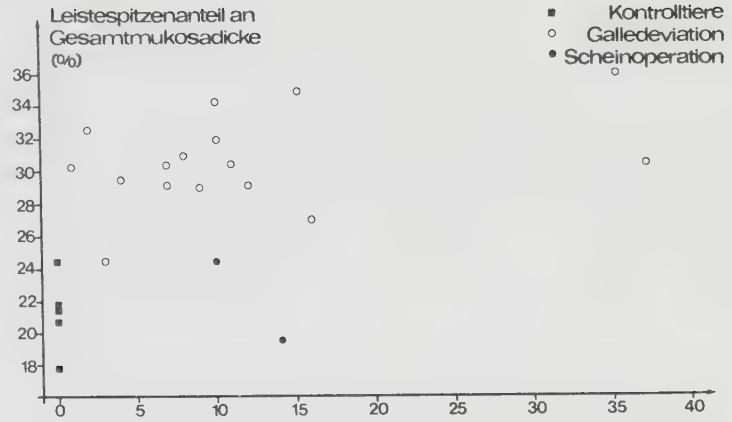
Gesamtdicke der Schleimhaut im Corpusbereich nach Galledeviation, Scheinoperation und bei Kontrolltieren in Abhängigkeit vom postoperativen Intervall

Abb. 3



Leistenspitzenlänge im Corpusbereich nach Galledeviation, Scheinoperation und bei Kontrolltieren in Abhängigkeit vom postoperativen Intervall

Abb. 4



Prozentualer Anteil der Grübchen an der gesamten Schleimhautdicke der Corpusmucosa nach Galledeviation, Scheinoperation und bei Kontrolltieren in Abhängigkeit vom postoperativen Intervall

Abb. 5

($p<0,005$), so daß möglicherweise keine lineare Beziehung besteht.

Die scheinoperierten Tiere, bei denen nur ein Mandrin in den Magen eingelegt worden war, zeigten erwartungsgemäß ähnliche Werte wie die Kontrolltiere.

Im Antrumbereich betrug die Gesamtschleimhautdicke nach Galledeviation bei den Kontrolltieren 0,43 mm und bei den Versuchstieren 0,36 mm, entsprechend einer durchschnittlichen Abnahme um 17% ($p< 0,05$; vergl. Tab. 3, Abb. 6). Dabei fand sich überraschend eine deutliche Abnahme der absoluten Leistenspitzenlänge (Tab. 3, Abb. 7) von 0,26 mm bei den Kontrolltieren auf 0,2 mm bei den Versuchstieren. Der Unterschied betrug 23% ($p < 0,05$). Auch der relative Anteil der Leistenspitzen an der Gesamtmucosadicke nahm von 60,8% bei den Kontrolltieren auf 52,6% bei den Versuchstieren ab ($p< 0,05$; vergl. Tab. 3, Abb. 8). Bei den scheinoperierten Tieren ergaben sich wieder die gleichen Ergebnisse wie bei den Kontrolltieren. Eine signifikante Korrelation mit der Versuchsdauer lag nur für die relativen Leistenspitzenlängen vor ($p < 0,05$). Es zeigte sich, daß die Gesamtmucosadicke und die Leistenspitzenlänge im Antrumbereich auch vom Gewicht der Tiere abhängen ($p< 0,05$; $p< 0,05$). Klammert man die beiden Werte für 35 und für 37 Tage Versuchsdauer aus, so ergeben sich jedoch auch hier signifikante Korrelationen mit der Einwirkungszeit der Galle.

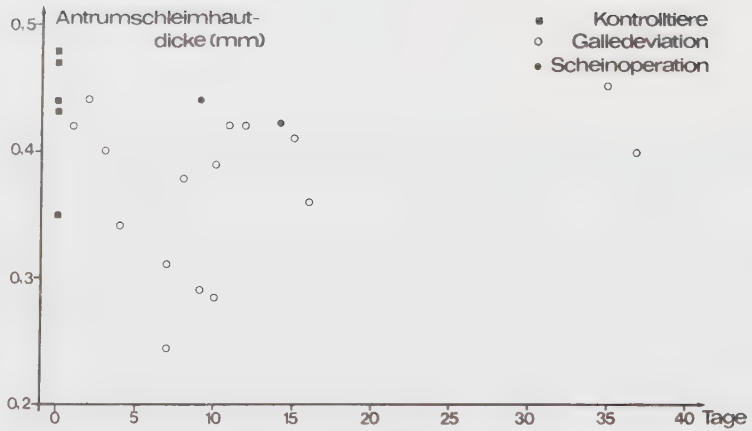
Der Vergleich verschiedener Magenareale bei Versuchstieren und Kontrolltieren ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Magenvorderwand, Magenhinterwand und dem Durchschnittswert

Versuchstier Nr.	K 1	K 2	K 3	K 4	K 5	M 1	M 2	$\bar{x}$	s
Überlebenszeit (Tage)						10	14		
Antrumschleimhautdicke (mm)	0,35	0,44	0,43	0,48	0,47	0,44	0,42	0,43	0,04
Leistenspitzenlänge Antrum (mm)	0,18	0,29	0,26	0,26	0,30	0,30	0,23	0,26	0,04
rel. Leistenspitzenlänge Antrum	52,8	61,3	61,3	63,5	63,5	68,8	54,7	60,8	5,48

V 1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7	V 8	V 9	V 10	V 11	V 12	V 13	V 14	V 15	V 16	x	s	p
1	2	3	4	7	7	8	9	10	10	11	12	15	16	35	37			
0,42	0,44	0,40	0,34	0,31	0,24	0,38	0,29	0,39	0,28	0,42	0,42	0,41	0,36	0,45	0,40	0.36	0,06	0,020
0,25	0,26	0,25	0,16	0,15	0,13	0,24	0,16	0,13	0,13	0,17	0,23	0,17	0,16	0,28	0,18	0,20	0,06	0,013
61,8	59,2	62,0	53,9	49,0	51,8	63,1	56,8	43,6	48,6	39,9	55,6	41,9	46,3	63,8	44,8	52,6	8,03	0,011

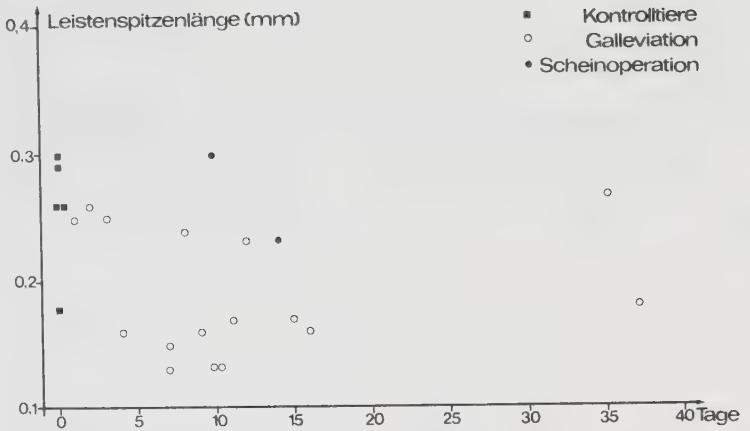
Tab. 3

Schleimhautdicke, Leistenspitzenlänge und relative Leistenspitzenlänge im Antrumbereich bei Kontrolltieren (K), scheinoperierten Tieren (M) und Versuchstieren (V) bei verschiedenen postoperativen Intervallen nach experimenteller Galledeviation



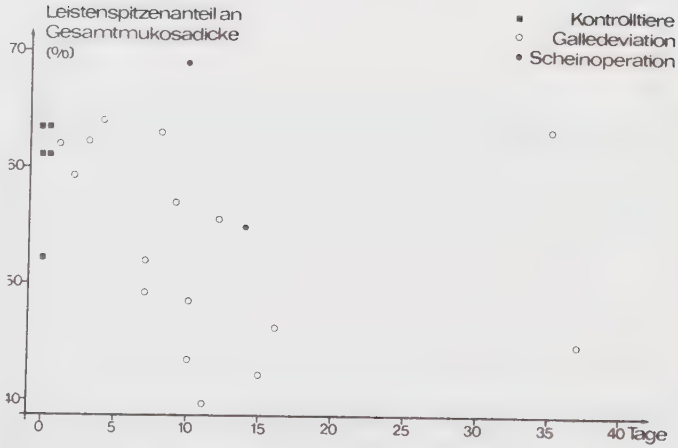
Gesamtdicke der Schleimhaut im Antrumbereich nach Galledeviation, Scheinoperation und bei Kontrolltieren in Abhängigkeit vom postoperativen Intervall

Abb. 6



Leistenspitzenlänge im Antrumbereich nach Galledeviation, Scheinoperation und bei Kontrolltieren in Abhängigkeit vom postoperativen Intervall

Abb. 7



Prozentualer Anteil der Grübchen an der gesamten Schleimhautdicke der Antrummucosa nach Galledeviation, Scheinoperation und bei Kontrolltieren in Abhängigkeit vom postoperativen Intervall

Abb. 8

im gesamten Magen.

Die Zahl der Mitosen nahm unter der Galleeinwirkung im Magencorpusbereich deutlich zu (Tab. 5). Während sich bei den Kontrolltieren im Durchschnitt 22,1 Mitosen in 25 Gesichtsfeldern fanden, waren es bei den Versuchstieren 39,2. Trotz dieser erheblichen Steigerung um 80% zeigte dieser Unterschied infolge einer starken Streuung der Werte nur eine Signifikanz von $p < 0,05$. Im Antrumbereich ergaben sich keine Veränderungen: Sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den Versuchstieren konnten ca. 37 Mitosen in 25 Gesichtsfeldern gezählt werden.

Auffallend war im Corpusbereich neben den quantitativen Veränderungen auch das Auftreten von Mitosen in den oberen Grübchenanteilen und sogar im Drüsenlager, was einer erheblichen Ausdehnung der Proliferationszone entspricht.

Die Corpusregion war bei den Kontrolltieren gemessen an der Anzahl der Meßpunkte etwa doppelt so groß wie der Antrumbereich (1,98 : 1; vergl. Tab. 6, Abb. 9). Bei den Versuchstieren fand sich im Durchschnitt ein Verhältnis von 1,57 : 1 zwischen Corpus- und Antrumfläche. Das entspricht einer signifikanten Abnahme der Corpusfläche von 77,7 auf 70,7 Meßpunkte ($p < 0,05$).

Die Messungen der Schleimvacuolen ergaben zwar keine Veränderungen in der Tiefe der Grübchen, jedoch nahm die durchschnittliche Größe der Schleimtropfen im Corpusbereich von 0,033 mm bei den Kontrolltieren auf 0,044 mm bei den Versuchstieren signifikant zu ($p < 0,05$), entsprechend einer Zunahme um 36,4%. Auch

Versuchstier Nr.	K 1	K 2	K 3	K 4	K 5	M 1	M 2	$\bar{x}$	s
Überlebenszeit (Tage)						10	14		
Mitosen (Corpus)	14	15	21	28	43	12	14	23,1	12,8
Mitosen (Antrum)	23	14	45	47	45	34	27	37,7	19,8

V 1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7	V 8	V 9	V 10	V 11	V 12	V 13	V 14	V 15	V 16	$\bar{x}$	s	p
1	2	3	4	7	7	8	9	10	10	11	12	15	16	35	37			
22	81	53	31	21	21	31	51	42	45	16	32	46	35	40	60	39,2	16,9	0,024
31	47	44	29	35	25	36	22	14	43	29	19	105	28	47	46	37,5	20,7	0,982

Tab. 4

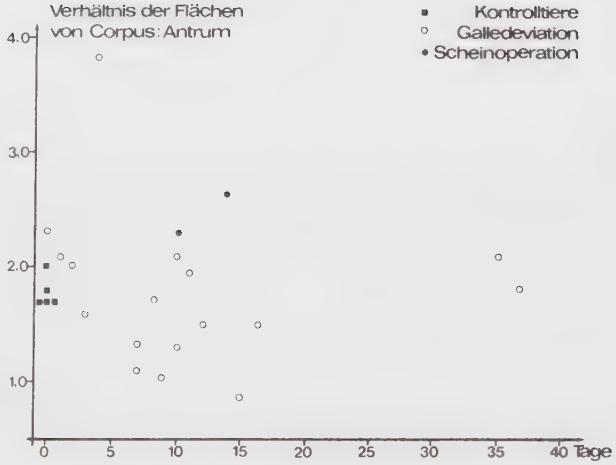
Mitosen in je 25 Gesichtsfeldern im Corpus- und Antrumbereich bei Kontrolltieren (K), scheinoperierten Tieren (M) und Versuchstieren (V) bei verschiedenen postoperativen Intervallen nach experimenteller Galledeviation

Versuchstier Nr.	K 1	K 2	K 3	K 4	K 5	M 1	M 2	$\bar{x}$	s
Überlebenszeit (Tage)						10	14		
Anzahl der Meßpunkte Corpus	74	74	74	76	78	82	86	77,7	4,68
Anzahl der Meßpunkte Antrum	43	43	43	41	39	35	31	39,2	4,68

V 1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7	V 8	V 9	V 10	V 11	V 12	V 13	V 14	V 15	V 16	$\bar{x}$	s	p
1	2	3	4	7	7	8	9	10	10	11	12	15	16	35	37			
79	78	57	93	66	56	74	59	79	66	77	70	54	70	79	75	70,8	10,6	0,041
38	39	36	2–	51	61	43	58	38	51	40	47	63	47	38	42	44,8	10,2	0,049

Tab. 5

Ausdehnung des Corpus- und Antrumbereiches in der Anzahl der Meßpunkte bei Kontrolltieren (K), scheinoperierten Tieren (M) und Versuchstieren (V) bei verschiedenen postoperativen Intervallen nach experimenteller Galledeviation



Verhältnis der Flächen von Corpus zu Antrum in Abhängigkeit vom postoperativen Intervall

Abb. 9

im Antrumbereich nahm die Schleimvacuolengröße von 0,035 auf 0,048 mm, d.h. um 37,1% zu ($p \approx 0,00\%$; vergl. Tab. 6 und 7).

Unter den qualitativen Veränderungen der Magenschleimhaut fanden sich bereits nach kurzer Galleeinflußdauer ödematöse Verquellungen der Leistenspitzen, daneben Erosionen und kleinere Einblutungen. Im Interstitium fanden sich Fibrinablagerungen, die Kapillaren waren zum Teil von kleinen Thromben verschlossen. Lediglich in einem Magen fand sich eine vermehrte Anzahl vom Lymphfollikeln in der Nachbarschaft der Lamina muscularis mucosae. Eine oberflächliche entzündliche Infiltration war nicht nachweisbar.

Im Bereich der Kathetereinmündung zeigten die polypösen Schleimhauthyperplasien histologisch sowohl eine Proliferation der Leistenspitzen als auch der Drüsenanteile der Mucosa. Häufig wurde eine ödematöse Verbreiterung des oberflächlichen Interstitiums sowie kleinere Erosionen beobachtet. Die maximale Schleimhautdicke betrug hier ca. 1,5 mm. Davon entfiel etwa 0,5 mm auf den Grübchenanteil. Außer diesen polypoiden Hyperplasien an der Kathetereinmündung waren in den Mägen der scheinoperierten Tiere andere qualitative Veränderungen nicht nachweisbar.

Versuchstier Nr.	K 1	K 2	K 3	K 4	K 5	M 1	M 2	$\bar{x}$	s
Überlebenszeit (Tage)						10	14		
Schleimvacuolengröße Antrum (Oberfl.)	3,2	2,9	3,7	3,5	4,7	3,2	3,4	3,48	0,60
Schleimvacuolengröße Antrum (Grübchen)	4,3	5,6	6,5	6,6	5,0	6,8	6,1	5,48	0,03

V 1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7	V 8	V 9	V 10	V 11	V 12	V 13	V 14	V 15	V 16	x	s	p
1	2	3	4	7	7	8	9	10	10	11	12	15	16	35	37			
4,9	3,9	3,1	4,0	5,0	5,6	5,1	4,6	4,3	6,7	3,0	4,2	4,5	6,0	6,3	5,5	4,76	1,01	0,001
5,8	5,3	6,3	6,0	6,7	6,2	5,4	6,9	5,3	5,3	5,4	8,1	6,6	4,9	7,4	7,6	5,83	1,82	0,993

Tab. 6

Größe der Schleimvacuolen im Antrumbereich an der Oberfläche und in der Tiefe der Grübchen (Angaben in Okularmikrometereinheiten) bei Kontrolltieren (K), scheinoperierten Tieren (M) und Versuchstieren (V) bei verschiedenen postoperativen Intervallen nach experimenteller Galledeviation

Versuchstier Nr.	K 1	K 2	K 3	K 4	K 5	M 1	M 2	$\bar{x}$	s
Überlebenszeit (Tage)						10	14		
Schleimhautvacuolengröße Corpus (Oberfl.)	3,6	3,5	3,6	3,5	3,3	3,9	2,7	3,44	0,37
Schleimhautvacuolengröße Corpus (Grübchen)		3,0	4,8	5,0	4,0	5,3	4,7	3,82	1,85

V 1	V 2	V 3	V 4	V 5	V 6	V 7	V 8	V 9	V 10	V 11	V 12	V 13	V 14	V 15	V 16	$\bar{x}$	s	p
1	2	3	4	7	7	8	9	10	10	11	12	15	16	35	37			
4,6	3,4	2,4	3,9	3,7	5,5	4,0	4,7	3,5	5,2	4,0	4,0	4,3	3,6	7.7	8,4	4,55	1,55	0,015
5,6	4,8	4,7	4,3	5,4	5,4	5,0	4,8	5,4	5,5	5,0	8,o	5,0	5,2	6,8	8,0	4,94	2,20	0,231

Tab. 7

Größe der Schleimvacuolen im Corpusbereich an der Oberfläche und in der Tiefe der Grübchen (Angaben in Okularmikrometereinheiten) bei Kontrolltieren (K), scheinoperierten Tieren (M) und Versuchstieren (V) bei verschiedenen postoperativen Intervallen nach experimenteller Galledeviation

IV. DISKUSSION

A. Material und Methoden

Das als Versuchstier verwendete Kaninchen erwies sich hinsichtlich der Schleimhautmorphologie als für die Versuche gut geeignet. Sowohl der Aufbau in verschiedene Schleimhautzonen und Epithelschichten als auch das Verhältnis der Drüsen zum Stroma und schließlich der Leistenspitzenanteil weisen gute Parallelen zum menschlichen Magen auf (vergl. auch v. Buddenbrock 1956, v. Dehn 1975).

Durch die gewählte Versuchsanordnung war es möglich, den selektiven Einfluß der Galle auf die Magenschleimhaut zu untersuchen. Eine ausgedehnte Schädigung der Schleimhaut durch ein größeres operatives Trauma konnte vermieden werden. Ein etwaiger mechanischer Einfluß des Katheters auf die Schleimhaut wurde durch die Ergebnisse bei scheinoperierten Tieren ausgeschlossen.

Da das Magenantrum und der Pyloruskanal unverändert blieben und die Galle regulär das Duodenum passierte, dürfte das Wechselspiel der in diesem Bereich sezernierten Hormone nur minimal gestört gewesen sein. Insbesondere ist kein Abfall des Gastrinspiegels und seines trophischen Effektes auf die Magenschleimhaut zu erwarten, wie er als Ursache der atrophischen Veränderungen nach Magenteilresektionen diskutiert wurde (Becker 1969, Lawson 1975, Martin und Mitarb. 1970, Wickborn und Mitarb. 1974).

Die Unterschiede in der Verdauungsphysiologie dürften für die Untersuchungen nicht wesentlich gewesen sein, da auch das Kanin

chen eine konzentrierte Salzsäure in den Magen sezerniert, wie aus den pH-Messungen hervorgeht. Das Freßverhalten des Nagers, der seine Nahrung kontinuierlich aufnimmt, führt zu einer gleichmäßigen Gallesekretion, die die Obstruktion des Katheters verhindert. Eine Ligatur des Gallenganges bzw. ein Verschluß des Katheters werden vom Kaninchen nach eigenen Erfahrungen und nach Angaben aus der Literatur nur wenige Tage überlebt (Krause 1884).

Während bei dem Versuch, den Magen in aufgeschnittenem Zustand auf eine Korkplatte aufzuspannen und zu fixieren, Schleimhautverzerrungen durch den sehr großen Magenfundus auftraten, wurde die Schleimhaut durch die verwendete Fixationsmethode mechanisch nicht alteriert. Da das Fixier- und Aufbereitungsverfahren bei allen Tieren dasselbe war, können technisch bedingte Artefakte sicher ausgeschlossen werden. Ein Einfluß des Untersuchers auf die Befunderhebung wurde außerdem durch eine Codierung der Schnittpräparate ausgeschlossen. Es wurde auf einen Vergleich mit präoperativ entnommenen Biopsien aus technischen Gründen verzichtet; ihre Bedeutung ist außerdem fragwürdig, da die Magenschleimhautveränderungen nicht homogen verteilt sein sollen (Hebbel 1949, Lambert 1972, du Plessis und Lawson 1974).

B. Ergebnisse

Zwar wurden vom eigenen Arbeitskreis (Boisten 1980) und in der Literatur bei der Ratte - bei anderer technischer Aufbereitung - Schwankungen der Gesamtmucosabreite festgestellt, beim Kaninchen konnten aber im Corpus und Fundusbereich keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Das Abflachen der Mucosa von oral nach aboral, das von der Ratte berichtet wurde, fand sich beim Kaninchen nicht. Das Magenantrum zeigte jedoch im Grenzbereich zur Corpusschleimhaut auffallende Schleimhautausdünnungen mit deutlicher Atrophie der Leistenspitzen. Könnte man beim Menschen eine solche Schleimhautverdünnung nachweisen, so wäre dieser Befund möglicherweise eine Erklärung für die bevorzugte Lokalisation der Ulcera in diesem Bereich. Bei Untersuchungen des Gefäßsystems des Magens beim Menschen fand man eine geringere Dichte des Gefäßnetzes an der kleinen Kurvatur verglichen mit dem Restmagen (Hauser 1928). Du Plessis (1965) betonte, wie auch zahlreiche andere Autoren, daß das Maximum einer Antrumgastritis gewöhnlich proximal im Bereich der Corpus-Antrum-Grenze liege. Eine sekundäre Atrophie der Schleimhaut z.B. nach einer Entzündung kann nach unserer Beobachtung kaum angenommen werden, da sehr junge Tiere ohne eine chronische Gastritis untersucht wurden.

Die Grünfärbung des normalerweise gelblich-braunen Mageninhaltes ist Beweis für den Abfluß der Galle in den Magen. Eine Erhöhung des Druckes im Gallengangssystem muß wegen der prothetischen Verlängerung des Ganges auf ca. 10 cm Länge dennoch

angenommen erden. Wahrscheinlich ist die beobachtete Dilatation der lebernahen Gallenwege und der Gallenblase Ausdruck einer solchen Drucksteigerung.

Besonders auffällige Veränderungen ergaben sich bei den mikromorphometrischen Befunden. Hier fand sich im Corpusbereich eine deutliche Verlängerung der oberflächlichen unspezifischen Schleimhautanteile. Die Gesamtmucosadicke nimmt dabei ab, so daß die spezifischen Drüsenanteile vermindert werden. Offenbar führt die Galleeinwirkung zu einem Verlust von Haupt- und Belegzellen. Diese werden zumindest zum Teil ersetzt durch die Proliferation der unspezifischen Oberflächenepithelien, die zu einer Verlängerung der Grübchen führt (sogenannte"dysproportionierte Atrophie", Becker 1969). Die Abhängigkeit dieses Prozesses von der Versuchsdauer weist auf eine weiter fortschreitende Veränderung hin, was durch die beiden Werte der 35 und 37 Tage alt gewordenen Versuchstiere jedoch in Frage gestellt ist. Diese Entwicklung mit ausschließlicher foveolärer Hyperplasie bei noch erhaltenem Drüsenlager scheint ein Frühstadium der Refluxgastropathie darzustellen, das von Borchard und Mitarb. (1980) auch an menschlichen Schleimhautbiopsien bei Gallereflux beschrieben wurde. Auch andere Untersucher machten vergleichbare Beobachtungen. So wiesen Correa und Mitarb. (1979) zum Beispiel darauf hin, daß auch bei Carcinomfällen nicht immer eine Atrophie des Drüsenlagers, sondern oft noch eine erhaltene Belegzellschicht zu finden sei. Diese Autoren vermuten, daß dabei eine Stimulation durch das antral sezernierte Gastrin eine Rolle spielt. Tierexperimentell wurden durch Galle-

reflux bei der Ratte und beim Hund jedoch auch Bilder einer atrophischen Gastritis erzeugt (Cheng und Mitarb. 1969, Lawson 1979).

Entsprechend den vorliegenden Ergebnissen ist die relative Verlängerung der Leistenspitzen im Verhältnis zur Gesamtmucosabreite eindrucksvoller als die absolute Elongation der Grübchenzone. Dabei traten innerhalb eines Magens Schwankungen der Gesamtmucosadicke und analoge Veränderungen der Leistenspitzenlänge auf. Daher war der durchschnittliche prozentuale Anteil der Grübchen an der Gesamtschleimhautdicke die verläßlichste Aussage über die beobachtete foveoläre Hyperplasie.

Im Antrumbereich stand dagegen die Abnahme der absoluten Leistenspitzenlänge im Vordergrund der Veränderungen, die mit einer gleichzeitigen Abnahme der Gesamtmucosadicke verbunden war. Dabei ergab sich eine relative Verkürzung der Grübchen. Es besteht die Möglichkeit, daß die Pylorus- und Antrumdrüsen wegen ihrer tieferen Grübchenzone, der fehlenden HCl-Sekretion und der Bildung mukoiden Schleims der Galle gegenüber resistenter als die Corpusdrüsen des Magens sind. In diesem Zusammenhang wurde eine erhöhte Widerstandsfähigkeit der Antrumschleimhaut, ja sogar eine protektive Wirkung mehrfach beschrieben (Lawson 1966, du Plessis 1965). Es soll hier erwähnt werden, daß die Regeneration der Antrumschleimhaut etwas weniger Zeit in Anspruch nehmen soll als die der Corpusschleimhaut, wenn man bei einer experimentell erzeugten Gastritis den schädigenden Reiz entzieht (Lawson 1966). Du Plessis (1960) wies auf die besonders starke gastritische

Atrophie der Antrumschleimhaut hin, die wir vor allem im Bereich der Leistenspitzen bestätigen können. Da die Gesamtdicke der Antrumschleimhaut und die Länge der Leistenspitzen beim Kaninchen mit dem Gewicht korreliert sind, darf man vergleichbare Ergebnisse nur bei gleichalten Tieren oder aber durch eine Längsschnittuntersuchung am Einzeltier erwarten, die jedoch bei dem von uns verwendeten Tiermodell nicht möglich ist, während ein gleicher Altersdurchschnitt bei den von uns untersuchten Tieren gegeben ist. Es scheint denkbar, daß der Gallereflux im Antrumbereich zu einer Atrophie vorwiegend der Grübchen, nicht aber des basalen Drüsenlagers führt.

Für die relativen Leistenspitzenlängen ergaben sich zwischen Vorder- und Hinterwand keine signifikanten Unterschiede. Vergleichbare morphometrische Ergebnisse über regionäre Unterschiede in der Leistenspitzenregion liegen von anderen Untersuchern nicht vor. Bei der Auszählung von Mitosen konnte im Corpusbereich ein Anstieg um 70% festgestellt werden, bei dem jedoch eine deutliche Streuung zwischen den verschiedenen Versuchstieren bestand ($p<0,05$). Klein und Lennartz (1972) beschrieben im Corpusbereich bei autoradiographischen Untersuchungen an Fällen von chronischer Gastritis eine Steigerung der Mitosen um 80%. Im Antrumbereich ergab sich jedoch keine signifikante Vermehrung der Mitosen. Ein entsprechender negativer Befund wurde von Lawson (1964) am Hundemagen erhoben. Die fehlende Verände-

rung der Mitoserate weist in unseren Untersuchungen darauf hin, daß die Galleeinwirkung im Antrumbereich einen weniger intensiven Proliferationsreiz darstellt als im Corpus.

Auch die Verbreitung der Proliferationszone, die von Klein und Lennartz (1972) sowie von Castrup und Fuchs (1974) beschrieben wurde,ist Ausdruck eines Galle-bedingten Proliferationsreizes für die Corpusschleimhaut. Dabei kann es auch zur Ausbildung polypöser Überschußregenerate kommen (Konjetzny 1928, Oehlert 1979).

Der Vergleich der Corpus- und Antrumfläche zeigt nach Galleeinwirkung eine signifikante Verkleinerung der Corpusfläche. Die analoge Vergrößerung der Antrumfläche war durch die geringe Anzahl der Meßpunkte nicht signifikant. Diese Veränderung kann durch eine pseudopylorische Metaplasie der Corpusschleimhaut bedingt sein. Du Plessis (1960) wies darauf hin, daß die Beobachtung, daß Magenulcera nur in der Antrumschleimhaut zu finden seien, auf einer von distal nach proximal fortschreitenden pseudopylorischen Metaplasie beruhe.

Bei atrophischen Schleimhautveränderungen wird beim Menschen in der Regel ein verminderter Schleimgehalt der Zellen beobachtet (Lambert 1972). Die bei unseren Kaninchen aufgetretene Vergrößerung der Schleimvacuolen, die nur an der Oberfläche zu finden war, ist wohl Ausdruck einer gelungenen Adaptation. Delaney und Mitarb. (1972) konnten im Tiermodell ähnliche Befunde erheben.

Die frühesten Schäden, die durch Galleinfluß besonders im Bereich der Deckepithelien entstanden, wurden meistens in den ersten

postoperativen Tagen beobachtet. Beginnende erosive Epithelschäden mit Zerreißung der apikalen Zytoplasmamembran konnten elektronenmikroskopisch sogar schon nach minutenlanger Galleeinwirkung auf die Magenschleimhaut von Mäusen beobachtet werden (Eastwood 1975). Diese Beobachtung findet eine Bestätigung in den Untersuchungen von Davenport (1967), Demling und Mitarb. (1980) und Grant und Mitarb. (1951), die die Wirkung der Galle auf die Oberflächenepithelien demonstrieren konnten. Ross und Mitarb. (1981) wiesen nach, daß zwar die Schleimschicht durch die Einwirkung der Galle angegriffen wird, jedoch nach langer Galleexposition eine besonders starke, möglicherweise reaktiv überschießende Schleimbildung auftritt. Dieser Befund entspricht wahrscheinlich der von Konjetzny (1928) beschriebenen "Gastritis mucipara".

Die nach Gallereflux auftretende ödematöse Verbreiterung des Interstitiums und möglicherweise auch Blutungen weisen auf eine Schädigung der Kapillaren durch die Galle hin. Diese könnte auch Ursache der Kapillarthromben und der interstitiellen Fibrinablagerung sein. Wir fanden diese Veränderungen besonders nach Expositionszeiten von nur wenigen Tagen, so daß es sich um akute Reaktionen handeln dürfte.

Die an der Kathetereinmündungsstelle auftretenden foveolären Hyperplasien sind ätiologisch schwierig einzuordnen. Möglicherweise spielt der frustrane Versuch der Reepithelialisierung der Kathetereinmündung eine Rolle.

Mit einer Ausnahme, bei der sich nach 35tägiger Expositionsdauer vermehrt Lymphfollikel in der Nachbarschaft der Lamina muscularis

mucosae fanden, zeigten sich in keinem der Mägen entzündliche Infiltrate. Das völlige Fehlen eines solchen Infiltrates mag eine speziesbedingte Eigenart der Kaninchen sein. In Untersuchungen anderer Autoren, die entsprechende Experimente an anderen Spezies durchführten, war eine solche Entzündung jedoch ebenfalls selten nachweisbar (Lawson 1976,1979). In anderen Fällen wurde sie jedoch sogar zur Quantifizierung der Veränderungen herangezogen (Delaney und Mitarb. 1975). Auch beim Menschen ist die entzündliche Komponente der Magenschleimhautveränderungen sehr variabel (Borchard und Mitarb. 1980, Lambert, 1972). Wahrscheinlich handelt es sich bei der Refluxgastropathie um eine aseptisch-katarrhalische Entzündung, die nahezu ohne ein immunologisches Geschehen abläuft; eine entzündliche Infiltration tritt möglicherweise bei sekundärer bakterieller Besiedlung des Magens bei An- oder Hypacidität auf (Brooks 1975).

Die foveoläre Hyperplasie der Magenschleimhaut nach Gallereflux wurde auch schon von anderen Untersuchern sowohl im Tierexperiment als auch in Studien an Biopsien und Resektaten zwar beschrieben, aber zum Teil anders gedeutet (Becker 1969, Borchard und Mitarb. 1980, Borchard 1981, Brodie und Mitarb. 1973, Cheng und Mitarb. 1969, Delaney und Mitarb. 1972, Delaney und Mitarb. 1975, Heinkel und Mitarb. 1960, Lawson 1964, Lawson 1976, Lawson 1979, Magnus 1946, Mitschke 1979, Palmer 1954, du Plessis 1965). Dabei betrachteten einige Autoren sie als eine erwünschte Folge nach chirurgisch erzielter Säurereduktion. Soweit die schädigende Substanz bekannt war, handelte es sich um Galle, Pankreassaft oder das gesamte Duodenalsekret. Die entsprechenden Veränderungen wurden je nach Bewertung einzelner Teilbefunde verschieden

benannt. Neben dem Begriff der "atrophischen Gastritis" (Palmer 1954, Lambert 1972) wurde auch auf die foveoläre Hyperplasie als Hauptbefund Bezug genommen durch Ausdrücke wie "unproportionierte Atrophie" (Becker 1969), "atrophisch-hyperplastische Gastritis" (Konjetzny 1928) und "chronic gastric mucosal reaction" (Lawson 1975). Hierbei wurde deutlich, daß diesen Magenschleimhautveränderungen etwas anderes als eine einfache Atrophie zugrunde liegt. Die mit der Atrophie einhergehende gleichzeitige Proliferation der oberflächlichen Schleimhautanteile ist ein wesentliches Charakteristikum dieser Veränderungen, die im vorliegenden Experiment als proliferative Reaktionen bereits im Stadium der akuten Schädigung morphometrisch nachweisbar waren.

Von Borchard und Mitarb. (1980) wurde für dieses charakteristische Reaktions- und Schädigungsmuter der Begriff "Refluxgastropathie" vorgeschlagen, der die oft fehlende entzündliche Komponente weniger als die Pathogenese betont und dem komplexen Charakter der Veränderungen entspricht.

In den meisten tierexperimentellen Versuchsanordnungen anderer Autoren konnten die Dünndarmsekrete mehrere Wochen und Monate auf die Schleimhaut einwirken. Es fanden sich in der vorliegenden Arbeit signifikante Veränderungen bereits nach einer Versuchsdauer von nur wenigen Tagen. Eine Abhängigkeit von der Expositionsdauer war statistisch jedoch nicht nachweisbar. Die beschriebenen Veränderungen wurden auch bioptisch bereits wenige Wochen nach Anlage einer Gastroenterostomie beim Menschen gefunden (Borchard und Mitarb. 1981). Eine Fortdauer des vermehrten

Zellumsatzes ist bis hin zum Zustand der Magenschleimhautatrophie (du Plessis und Lawson 1974) beschrieben.

Da Beschwerden nicht regelmäßig mit den Befunden im Magenstumpf nach Magenteilresektion und Anlage einer Gastroenterostomie verbunden sind (Berardi und Mitarb. 1976, Hoare und Mitarb. 1978, Lambert 1972), liegt ihre Bedeutung vor allem in den möglichen Folgeerkrankungen.

Während die peptische Theorie des Magenulcus durch Dragstedt (1956) eine weiterführende Modifikation erfuhr, wies vor allem du Plessis wiederholt (1960, 1962, 1965) auf die pathogenetische Bedeutung des Gallerefluxes und der damit verbundenen Schleimhautveränderungen für die Entstehung des Magenulcus hin. Vor allem wurde hervorgehoben, daß die atrophische Antrumgastritis, die lange Zeit als Folgeerscheinung des Ulcus ventriculi angesehen wurde, Vorläufer und Wegbereiter des Ulcus sein kann. Nach experimenteller Erzeugung einer Magenschleimhautatrophie durch Explantation eines Magenfundusanteiles in die Haut konnte nach Reimplantation ein Ulcus erzeugt werden, das aber durch die gleichzeitige Entfernung des pathogenen Reizes bald abheilte, ebenso, wie sich das Bild der Schleimhaut normalisierte (Lawson 1966). Auch Lambert (1972) hob die Bedeutung des Gallerefluxes für die Entstehung der Magenulcera hervor. Die Gastritis sei dabei die Grunderkrankung. Ulcera träten hinzu und heilten wieder ab. Welche besonderen Faktoren für die schlechte Heilungstendenz der Ulcera im operierten Magen ausschlaggebend sind, ist jedoch noch unbekannt. Möglicherweise ist hierbei die Intensität des Gallerefluxes ausschlaggebend.

Als Spätkomplikation ergibt sich 15 Jahre nach Magenteilresektion mit Gastroenterostomie ein etwa 6 bis 10fach gesteigertes Magencarcinomrisiko gegenüber nicht Operierten (Mitschke 1979). Peitsch und Mitarb. (1976) fanden in einem postoperativen Intervall von 5 bis 35 Jahren Stumpf-Carcinome in 7% der Fälle. Das entspricht einer Erhöhung des Carcinomrisikos gegenüber einem vergleichbaren Kollektiv Magenkranker um das 2 bis 3fache. Ähnliche Zahlen nennen Griesser und Schmidt (1964), die gegenüber einer konservativen Behandlung eine Verdoppelung des Carcinomrisikos nach Resektion fanden. Dabei ist die Anastomoseregion die bevorzugte Tumorlokalisation (Mitschke und Dahm 1975, Konjetzny 1928). Dementsprechend muß das Magencarcinom möglicherweise als eine der späten Folgen des Gallerefluxes angesehen werden.

Konetzny (1928) wies bereits auf die häufige Entstehung von Carcinomen im Bereich einer foveolären Hyperplasie der Magenschleimhaut hin und bezeichnete hierbei auftretende polypöse Wucherungen, sofern Epithelatypien vorlagen, als Präkanzerosen. Das Bild der Refluxgastropathie entspricht weitgehend einer foveolären Hyperplasie mit leichten Dysplasien sowie einer glandulären Atrophie. Auf die Entwicklung von Epitheldysplasien und ihre Bedeutung als präkanzeröse Läsion wurde in diesem Zusammenhang mehrfach hingewiesen (Borchard und Mitarb. 1980, 1981, Oehlert 1979). Ein Verlust an Zelldifferenzierung und eine gesteigerte Proliferation scheinen die Grundlagen des Entartungsrisikos darzustellen; zum Teil an Ratten nachgewiesene Bildung carcinogener N-Nitrosoverbindungen aus inaktiven Vorstufen könnte bei reduzierter Magen-

säuresekretion und Neutralisation durch rückfließenden alkalischen Dünndarminhalt ein wesentliches carcinogenes Moment darstellen.

Neben den degenerativen Veränderungen, die von der Erosion bis zum Ulcus reichen, ist die gallebedingte regeneratorische foveoläre Hyperplasie der Magenschleimhaut offenbar die Voraussetzung für weitere wesentliche Folgekrankheiten bis hin zum Carcinom.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Der schädigende Einfluß der Galle auf die Magenschleimhaut wurde im Tierexperiment mit morphometrischen Methoden untersucht. Dazu wurde 16 Kaninchen die Galle aus dem Ductus choledochus in den Magencorpus eingeleitet. Nach Intervallen zwischen 1 und 37 Tagen wurden die Tiere getötet und die Mägen an je 13 verschiedenen Stellen untersucht. Es wurde die Gesamtschleimhautdicke, die absolute Leistenspitzenlänge und der relative Anteil der Leistenspitzen an der Gesamtschleimhautdicke mit einem Okularmikrometer gemessen. Dabei wurde auch die Anzahl der Mitosen, die Größe von Corpus- und Antrumfläche und die Größe der Schleimvacuolen gemessen. Als Kontrolle dienten 5 nicht operierte Tiere und 2 Tiere, deren Magenschleimhaut im Rahmen einer Scheinoperation lediglich einer mechanischen Reizung ausgesetzt war. Im Corpusbereich ergab sich eine signifikante zeitabhängige Zunahme der absoluten und der relativen Leistenspitzenlänge sowie eine Abnahme der Gesamtschleimhautdicke. Im Antrumbereich zeigten alle drei Parameter eine signifikante, zum Teil von der Expositionsdauer abhängige Abnahme. Dabei wurde an der Corpus-Antrum-Grenze im Vergleich zur weiter aboral gelegenen Schleimhaut eine dünnere Antrummucosa gefunden. Die Anzahl der Mitosen nahm im Corpusbereich nach Galleexposition um 80 % zu, im Antrum blieb sie dagegen relativ konstant. Die Größe der Schleimtropfen der Deckepithelien nahm in beiden Arealen des Magens signifikant zu, blieb aber in der Tiefe der Grübchen konstant. Somit konnte morphometrisch der Nachweis einer foveolären Hyperplasie mit gesteigerter Zellproliferation im Corpusbereich des Kaninchen-

magens unter Galleeinwirkung erbracht werden. Ähnliche Veränderungen findet man auch im menschlichen Magen nach Gastroenterostomien. Sie wurden dort als Refluxgastropathie bezeichnet. Charakteristische Beschwerden sind beim Menschen mit diesem Krankheitsbild in der Regel nicht verbunden, jedoch gibt es Hinweise darauf, daß diese zum Teil dysplastischen Veränderungen einen ersten Schritt auf dem Wege einer karzinomatösen Entartung darstellen können.

LITERATUR

1. Becker, V.: Pathologische Anatomie des resezierten Magens. In: H. Bartelheimer, H.J. Maurer, H.W. Schreiber (Herausgeber): Magenoperation und Magenoperierter. De Gruyter, Berlin 1969.

2. Berardi, R.S. MD; Siroospour, D. MD, Ruiz, R. MD, Carnes, W. MD, Devaiah, K.A. MD, Peterson, C. MD, Olivencia, J. MD: Alkaline Reflux Gastritis. A Study in forty Postoperative Doudenal Ulcer Patients. Am. J. Surg. 132, 1976, S. 552-557.

3. Black, R.B., Hole, D., Rhodes, J.: Bile Damage to Gastric Mucosal Barrier. The Influence of pH and Bile Acid Concentration. Gastroenterology 61, 1971, S. 178.

4. Boisten: Morphometrische Untersuchungen an der Schleimhaut des Rattenmagens nach trunculärer Vagotomie mit Pyloroplastik. Dissertation, Universität Düsseldorf 1980.

5. Borchard, F., Schacht, U., Palomba, P.P., Mahmud, H., Moschinski, D., Gussmann, V.: Gastropathie bei obligatem und fakultativem Reflux. Semiquantitative Untersuchungen an Biopsien von 46 Patienten mit Gastroenterostomie. Pathologe 1, 1980, S. 234.

6. Borchard, F., Schacht, U., Palomba, P.P., Mahmud, H., Moschinski, D., Mittelstaedt, A.: Refluxgastropathie und Dysplasien im Resektionsmagen. Vortrag:100 Jahre Ulcuschirurgie. Koservative und chirurgische Therapie heute, Münster, 30. - 31. Oktober 1981.

7. Brodie, T.A., Delaney, J.P.: Pyloric Reflux Gastritis. Surg. Forum 24, 1973, S. 327.

8. Brooks, W.S., Wenger, J., Hersh, Th.: Bile Reflux Gastritis. Analysis of Fasting and Postprandial Gastric Aspirates. Am. J. of Gastroenterology 64, 1975, S. 286-291.

9. Von Buddenbrock: Vergleichende Physiologie, Bd. III, Ernährung, Wasserhaushalt und Mineralhaushalt der Tiere. Birkhäuser, Basel 1956.

10. Büchner, F.: Die Histologie der peptischen Veränderungen und ihre Beziehungen zum Magencarcinom. Veröffentlichungen aus der Kriegs- und Konstitutionspathologie 18, 1927.

11. Castrup, H.J., Fuchs, K.: Zur Zellerneuerung bei entzündlichen Magenschleimhautveränderungen. Dtsch. Med. Wschr. 99, 1974, S. 892.

12. Cheng, J.,Ritchie, W.P., Delaney, J.P.: Atrophic Gastrititis: An Experimental Model. Fed. Proc. 28, 1969, S. 513.

13. Correa, P., Cuella, C., Montes, G.: Pathogenesis of Gastric Carcinoma: The Role of the Microenvironment. In: Herfarth,Chr., Schlag, P. (Herausgeber): Gastric Cancer, Springer, 1979.

14. Davenport, H.W.: Absorption of Taurocholate-24-C^{14} through the Canine Gastric Mucosa. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 125, 1967, S. 670-673.

15. Von Dehn, M.: Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere. Verlag Chemie, Weinheim 1975.

16. Delaney, J.P. et al.: Gastritis Induced by Intestinal Juices. Bull. Soc. Int. Chir. 3, 1972, S. 176-182.

17. Delaney, J.P., Brodie, T.A., Robbins, P.L.: Pyloric Reflux Gastritis: The Offending Agent. Surg. 77, 1975, S. 764-772.

18. Demling, L., Ottenjahn, R., Elster, K.: Die Gastrobiopsie. Ergb. Inn. Med. Kinderheilk. 27, 1968, S. 32-78.

19. Demling, L., Riemann, J.F., Joachim, G.: Further Evidence of Gastric back Diffusion. Autoradiographic and Mass-Spectrographic Studies. Hepato-Gastroenterology 27, 1980, S. 135-140.

20. Dragstedt, C.R.: Concept of Etiology of Gastric and Duodenal Ulcers. Gastroenterology 30, 1956, S. 208-214.

21. Eastwood, G.L. MD: Effect of pH on Bile Salt Injury to Mouse Gastric Mucosa. A Light and Electron Microscopic Study. Gastroenterology 68, 1975, S. 1436-1463.

22. Elster, K.: Pathologisch anatomisches Bild der Magenkrankheiten. In: Demling, L. (Herausgeber): Der kranke Magen. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1970.

23. Erhardt, W., Wriedt-Lübbe, J., Schmeller, M.L., Neumann, G., Pfeiffer, Ch., Pfeiffer, U., Tölle, W., Blümel, G.: Anästhesiologische Erfahrungen in der experimengellen Chirurgie. Anästhesist 28, 1979, S. 359-367.

24. Cear, M.W., Truelove, S.C., Whitehead, R.: Gastric Ulcer and Gastritis. Gut 12, 1971, 639-645.

25. Grant, R.M.J., Grossman, K.J., Wang, C., Ivy, A.C.: The Cytolytic Action of some Gastrointestinal Secretions and Enzymes on the Epithelial Cells of the Gastric and Duodenal Mucosa. J. Cell Comp. Physiol. 37, 1951, S. 137.

26. Griesser, G., Schmidt, H.: Statistische Erhebungen über die Häufigkeit des Karzinoms nach Magenoperation wegen eines Geschwürsleidens. Med. Welt 35 , 1964, S. 1836-1840.

27. Harvey, B.C.A.: A Study of the Gastric Glands of the Dog and of the Changes which they Undergo after Gastro-enterostomie and Occlusion of the Pylorus. Am. J. Anat. 6, 1906, S. 207.

28. Hauser, G.: Die peptischen Schädigungen des Magens, des Duodenums und der Speiseröhre und das peptische Duodenal-geschwür. In: Henke, F. und Lubarsch, O.V. (Herausgeber): Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histo-logie, Bd. IV,1, 1928, S. 339-768.

29. Hebbel, R.: The Topography of Chronic Gastritis in otherwise Normal Stomachs. Am. J. Path. 25, 1949, S. 125.

30. Heinkel, L., Thomat, E., Henning, N.: Meßergebnisse über die Dicke der Magenfundusschleimhaut im bioptischen Material. Klin. Wschr. 38, 1960, S. 1032-1037.

31. Hoare, A.M., Keighley, M.R.B., Starkey, B., Alexander, W.J.: Measurement of Bile Acids in Fasting Gastric Aspirates: An Objective Test for Bile Reflux after Gastric Surgery. Gut 19, 1978, S. 166-169.

32. Klein, H.J., Lennartz, K.J.: Neue Aspekte bei der morpho-logischen Magendiagnostik. Z. Gastroenterol. 10, 1972, S. 455.

33. Konjetzny, E.: Die Entzündungen des Magens. In: Henke, F., Lubarsch, O. (Herausgeber): Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. IV,2, 1928, S. 768-1080.

34. Krause, W.: Anatomie des Kaninchens. 1884, Leipzig, Engelmann.

35. Lambert, R.: Chronic Gastritis. Digestion 7, 1972, S. 82.

36. Lawson, H.H.: Effects of Duodenal Contents on the Gastric Mucosa under Experimental Conditions. Lancet 1, 1964, S. 469-473.

37. Lawson, H.H.: Gastritis and Gastric Ulceration. Brit. J. Surg. 53, 1966, S. 493-496.

38. Lawson, H.H., du Plessis, D.J.: The Origin of the Specialized Cells of the Gastric Mucosa. Brit. J. Surg. 56, 1969, S. 707.

39. Lawson, H.H.: The Role of the Pyloric Antrum and Hofmeister Valve in the Development of the Chronic Gastric Mucosal Reaction. Brit. J. Surg. 63, 1975, S. 592-595.

40. Lawson, H.H.: The Distribution and Early Morphology of the Chronic Gastric Mucosal Reaction. Brig. J. Surg. 63, 1976, S. 585-588.

41. Lawson, H.H.: Duodeno-Gastric Reflux and Epithelial Lesions. In: Herfarth, Chr., Schlag, P. (Herausgeber): Gastric Cancer, Springer 1979.

42. Lees, F., Granjean, L.C.: The Gastric and Jejunal Mucosa in Healthy Patients with Partial Gastrectomy. Arch. Intern. Med. 101, 1958, S. 943-951.

43. Magnus, H.A.: The Pathology of Simple Gastritis. J. Pathol. Bacteriol. 58, 1946, S. 431-439.

44. Martin, F., Mac Lead, J.B., Sirus, W.: Effects of Antrectomy on the Fundic Mucosa of the Rat. Gastroenterology 59, 1970, S. 437-444.

45. Menguy, R., Max, M.: Influence of Bile on the Canine Gastric-Antral Mucosa. Am. J. Surg. 119, 1970, S. 177.

46. Mitschke, H., Dahm, K.: Definition, Häufigkeit, Pathogenese pathologische Anatomie. In: Dahm, K., Rehner, M. (Herausgeber): Das Karcinom im operierten Magen. Thieme, Stuttgart 1975.

47. Mitschke, H.: Pathologie refluxbedingter Schleimhautveränderungen des Magens. In: Schumpelick, V., Begemann, F., Werner, B. (Herausgeber): Refluxkrankheit des Magens. Grundlagen, Diagnostik, Therapie. Enke, Stuttgart 1979.

48. Mitschke, H.: Pathohistologie des Billroth I-Magens. In: Schumpelick, V., Begemann, F., Werner, B. (Herausgeber): Refluxkrankheit des Magens. Grundlagen, Diagnostik, Therapie. Enke, Stuttgart 1979.

49. Mitschke, H.: Pathohistologie des Billroth II-Magens. In: Schumpelick, V., Begemann, F., Werner, B. (Herausgeber): Refluxkrankheit des Magens. Grundlagen, Diagnostik, Therapie. Enke, Stuttgart 1979.

50. Oehlert, W.: Biological Significance of Dysplasia of the Epithelium and of Atrophic Gastritis. In: Herfarth, Chr., Schlag, P. (Herausgeber): Gastric Cancer, Springer 1979.

51. Palmer, E.D.: Gastritis. A Revaluation. Medicine 33, 1954, S. 199.

52. Peitsch, W., Burkhardt, K.: Zur Pathogenese und Klinik des Magenstumpfcarcinoms. Langenbecks Arch. Chir. 341, 1976, S. 195-203.

53. du Plessis, D.H.: Some Aspects of the Pathogenesis and Surgical Management of Peptic Ulcers. South African Medical Journal 6, 1960, S. 101-108.

54. du Plessis, D.J.: Gastric Mucosal Changes after Operations on the Stomach. South African Medical Journal 16, 1962, S. 471-478.

55. du Plessis, D.J.: Pathogenesis of Gastric Ulceration. Lancet 1, 1965, S. 974.

56. du Plessis, D.J., Lawson, H.H.: Gastric Mucosal alterations: Benign and Malignant. In: Surg. Ann., Nyhus, L. (Herausgeber), S. 73-101, Appleton-Century-Croft, 1974.

57. Ritchie, W.P. jr.: Differential Sensitivity of Canine Antrum and Fundus to Topical Bile Salts. Surg. For. 24, 1973, S. 374.

58. Ritchie, W.P. jr.: Acute Gastric Mucosal Damage Induced by Bile Salts, Acid and Ischemia. Gastroenterology 68, 1975, S. 699-707.

59. Ritchie, W.P. jr.: Alkaline Reflux Gastritis. An Objective Assesment of its Treatment. Ann. Surg. 193, 1980, S. 288-297.

60. Ross, J.N., Bahari, H.M.M., Thurnberg, L.A.: The pH-Gradient across Mucus Adherent to Rat Fundic Mucosa in Vivo and the Effect of Potential Damaging Agents. Gastroenterology 81, 1981, S. 713-718.

61. Sander, S., Myren, J., Helsingen, N.: The Effect of Bile Reflux on the Gastric Mucosa. Gastroenterologia 101, 1964, S. 3.

62. Sander, J., Schweinsberg, F., Menz, H.P.: Spontane Bildung von Carcinogenen Nitrosaminen im Magen. Hoppe Seyler's Zschr. Physiol. Chem. 349, 1968, S. 1691.

63. Sander, J., Seif, F.: Bakterielle Reduktion von Nitrat im Magen des Menschen als Ursache einer Nitrosamin-Bildung. Arzn. Forsch. 19, 1969, S. 1091.

64. Schumpelick, V., Begemann, F., Peterhoff, G., Flaßhoff, D.: Reflux und Refluxkrankheit im Resektionsmagen. Langenbecks Arch. Chir. 348, 1979, S. 61-79.

65. Vilardell, F.: Chronic Gastric Disease and Suction Biopsie. In: Bockus, H.J. (Herausgeber): Gastroenterology, Saunders, Philadelphia 1974.

66. Whitehead, R., Truelove, S.G., Gear, M.W.L.: The Histological Diagnosis of Chronic Gastritis in Fibreoptic Gastroscope Biopsy Specimen. J. Clin. Path. 25, 1972, S. 1-11.

67. Wickborn, G., Bushkin, F.C., Linares, C., Dragstedt, L.R.: On the Corrosive Properties of Bile and Pancreatic Juice on Living Tissue in Dogs. Arch. Surg. 108, 1974, S. 680.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Borchard möchte ich für die Überlassung des Themas und seine Anleitung danken.

Herrn Basler danke ich für die Hilfe bei der Durchführung der Experimente und Frau Ernser für die Anfertigung der histologischen Präparate.

LEBENSLAUF

Ich wurde am 10.8.1954 als Sohn des Wagendienstschaffners Werner Röhrborn und seiner Frau Ruth in Bottrop geboren. Von Ostern 1960 bis Ostern 1964 besuchte ich als Grundschule die Droste-Hülshoff-Schule in Bottrop. Ab 1964 war ich Schüler des Städtischen Jugengymnasiums in Bottrop, an dem ich mich 1968 für den humanistischen Ausbildungszweig entschied. Das Abitur bestand ich im Jahre 1973.

Von 1973 bis zum Herbst 1976 studierte ich an der Universität Münster Medizin. Danach setzte ich mein Studium für eineinhalb Jahre in München an der Ludwig-Maximilians-Universität fort und absolvierte schließlich das letzte Semester des theoretisch-klinischen Studiums in Göttingen, wo ich auch das zweite Staatsexamen ablegte. Die vorhergehenden Prüfungen hatte ich in Münster bestanden. Die praktisch-klinische Ausbildung im letzten Studienjahr fand am Krankenhaus St. Jürgenstrasse in Bremen statt. Dort legte ich den mündlichen Teil des letzten Staatsexamens, in Göttingen den schriftlichen Teil dieser Prüfung ab. Das Studium war im Oktober 1979 beendet. Die erste Hälfte des Jahres 1980 verbrachte ich auf einer Reise durch Indien und Ceylon. Dabei arbeitete ich eine zeitlang im Krankenhaus von Gandhigram in Südindien. Am 1. September begann ich meine Berufstätigkeit als Assistent am Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf. Ich übte diese Tätigkeit bis einschließlich April 1982 aus. In dieser Zeit fertigte ich die vorgelegte Pro-

motionsarbeit an. Seit Mai 1982 bin ich Assistenzarzt in der Chirurgischen Klinik des Alfried Krupp Krankenhauses in Essen.